

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-081634

(43)Date of publication of application : 31.03.1998

(51)Int.Cl.

A61K 47/02

A61K 9/16

A61K 9/22

A61K 45/00

A61K 47/36

A61K 47/38

(21)Application number : 09-185644

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 11.07.1997

(72)Inventor : YAMADA RYOTA

ISHII KUNIAKI

ITAI SHIGERU

(30)Priority

Priority number : 08189071 Priority date : 18.07.1996 Priority country : JP

(54) BASE CONTROLLED IN DISSOLUTION TIME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a base capable of providing a time limit release type preparation and a sustained release preparation capable of retarding dissolution time in digestive organs.

SOLUTION: This base comprises (A) one or two or more kinds of compounds selected from a group comprising an alkali metal salt of carboxymethyl cellulose, an alkali metal salt of carboxymethyl starch and an alkali metal salt of croscarmethyl cellulose and (B) a water soluble alkali substance containing magnesium.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 08.07.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

[Claim(s)]

[Claim 1] (A) a carboxymethyl cellulose -- alkali metal -- a salt -- carboxy methyl starch -- alkali metal -- a salt -- and -- a cross -- carboxyl -- methyl cellulose -- alkali metal -- a salt -- from -- becoming -- a group -- choosing -- having -- one -- a sort -- or -- two -- a sort -- more than -- and -- (-- B --) -- magnesium -- containing -- water solubility -- alkali -- the matter -- from -- becoming -- a basis .

[Claim 2] The basis according to claim 1 which is one sort chosen from the group which the water-soluble alkali matter containing magnesium becomes from a magnesium oxide, a magnesium hydroxide, and a magnesium carbonate, or two sorts or more.

[Claim 3] The basis according to claim 1 or 2 whose loadings of the water-soluble alkali matter which contains magnesium to one sort or two sorts or more of 1 weight sections chosen from the group which consists of the alkali-metal salt of a carboxymethyl cellulose, an alkali-metal salt of carboxy methyl starch, and an alkali-metal salt of cross carboxyl methyl cellulose are 0.2 - 5 weight section.

[Claim 4] Time limit emission mold pharmaceutical preparation characterized by covering a basis according to claim 1 to 3 in the outer shell layer of the main lock containing drugs.

[Claim 5] Gradual release-ized pharmaceutical preparation characterized by mixing and corning drugs and a basis according to claim 1 to 3.

---

[Translation done.]

CR-6

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-81634

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月31日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/02			A 6 1 K 47/02	C
9/16			9/16	K
9/22			9/22	F
45/00			45/00	
47/36			47/36	C
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-185644	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号
(22) 出願日	平成 9 年(1997) 7 月11日	(72) 発明者	山田 良太 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平8-189071	(72) 発明者	石井 邦明 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(32) 優先日	平 8 (1996) 7 月18日	(72) 発明者	板井 茂 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 溶解時間を制御した基剤

(57) 【要約】

【課題】 新たな時限放出型製剤、徐放化製剤を得ることが可能な基剤を提供する。

【解決手段】 (A) カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上、ならびに (B) マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質からなる基剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種または2種以上、ならびに (B) マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質からなる基剤。

【請求項2】 マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質が、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび炭酸マグネシウムからなる群から選ばれる1種または2種以上である請求項1記載の基剤。

【請求項3】 カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種または2種以上の1重量部に対して、マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質の配合量が0.2～5重量部である請求項1または2に記載の基剤。

【請求項4】 薬剤を含む中心錠の外殻層に、請求項1～3のいずれかに記載の基剤を被覆したことを特徴とする時限放出型製剤。

【請求項5】 薬剤および請求項1～3のいずれかに記載の基剤を混合し、造粒したことを特徴とする徐放化製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は消化器官での溶解時間を遅延することができる基剤およびそれを利用した製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、薬剤を疾患部位に直接作用させるために様々な薬物送達方法（ドラッグデリバリーシステム）が提唱されている。経口剤としては時限放出型製剤、徐放化製剤などが知られている。時限放出型製剤とは薬物を一定のラグタイムの後に放出する製剤のことであり、経口投与してから一定の時間を経過した後に薬物を放出する製剤である。

【0003】 時限放出型製剤としては、水不溶性物質で薬剤と膨潤剤を被覆し、時間経過と共に水分を吸収した膨潤剤が錠剤を内部から破裂させ、薬剤を放出する製剤が特開昭62-30709号公報などに記載されている。

【0004】 時限放出型製剤の持つ利点としては、一定の周期性を持って日内変動を繰り返す血圧や心拍数などに異常をきたす疾患や、起床時あるいは早朝に高い薬物血中濃度を必要とする喘息、腰痛、低血圧などの疾患の治療において有効なことである。

【0005】 また、近年これらの顆粒に腸溶性皮膜を施し、3～4時間の小腸通過時間に相当するラグタイムを有するシステムにより、薬物の大腸への送達を試みられ

ている。比較的消化酵素が少ない大腸へ薬物を送達することにより、従来経口投与しても胃－消化管経路を経るうちに酸や酵素により分解され不活性化される薬物（ペプチド剤など）の経口投与を可能にできるといった点で有用性は高い。大腸への薬物の送達は、錠剤または顆粒を大腸でのみ分解されるアゾ基を有するポリマーでコーティングするといった方法も提唱されているが、アゾ基を含むポリマーは、現在必ずしも安全性が確立されているとはいえない。また、生体内消化液のpH変動（pH上昇）を利用して薬物を送達するシステムも提唱されているが、大腸への特異的な薬物送達の確実性には乏しい。

【0006】 一方、一定時間薬物を放出し続ける徐放化製剤も種々のものが知られているが、従来知られているものは、製造作業が煩雑、使用できる薬剤に制限があるなどの難点があった。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】 ここで、薬剤層の外殻に遅溶性物質層を設け、錠剤の外部から遅溶性物質が徐々に溶解し、薬剤層まで到達した時点で薬剤が一気に放出される時限放出型製剤を開発すれば新たな薬物送達方法として有用性は高いが、そのような方法は現在まで知られていない。

【0008】 また、使用できる薬剤に制限が無く、簡便に製造できる徐放化製剤ができれば、医薬品の製剤として有用性は高い。

【0009】 本発明の目的は、新たな時限放出型製剤、徐放化製剤を得ることが可能な基剤を提供することにある。

## 【0010】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題の解決のため鋭意検討した結果、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種または2種以上ならびにマグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質を配合した基剤は、消化器官における溶解に時間がかかり、かつ、基剤の構成およびその比率により溶解時間の調節が可能であることから時限放出型製剤、徐放化製剤の基剤として好ましいことを見だし本発明を完成した。

【0011】 すなわち本発明は、(A) カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種または2種以上、ならびに (B) マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質からなる基剤である。

## 【0012】

【発明の実施の形態】 本発明において「マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質」とは、医薬品添加物と

して使用可能な、マグネシウムを含有する水に可溶のアルカリ物質であり、溶解遅延効果の点から好ましいものとして、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび炭酸マグネシウムをあげることができる。また、それらを2種以上併用することも可能である。

【0013】本発明のアルカリ金属塩とは、ナトリウム、リチウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩であるが、最も好ましいものとしてナトリウム塩をあげることができる。

【0014】本発明における各成分の配合量は、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチのアルカリ金属塩およびクロスカルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種または2種以上を1重量部に対して、マグネシウムを含有する水溶性のアルカリ物質を0.2～5重量部となる量を配合することが好ましい。

【0015】薬物放出パターンの調節は基剤の添加量、構成、その比率などの組合せで達成することが可能であり、具体的な方法として時限放出型製剤に用いるには、薬物を含有する中心錠の周囲を本発明の基剤により被覆し外殻層を設ければよい。製造法としては、薬物、賦形剤、崩壊剤、結合剤などを混合して、常法により造粒、整粒して得られた造粒物に滑沢剤などを添加して得られた中心錠に、本発明の基剤を圧縮被覆する方法、または、常法により製造した薬物を含む中心顆粒または錠剤に、本発明の基剤、賦形剤、結合剤などを水などに溶解または懸濁したものを、スプレー被覆する方法などにより、時限放出型製剤が得られる。

【0016】本発明の基剤を徐放化製剤として用いるには、薬物および本発明の基剤を混合し造粒すれば得られる。該徐放化製剤は徐々に溶解する基剤と共に、薬物も長時間放出され続ける。製造法は、本発明の基剤と薬物、必要であれば賦形剤、崩壊剤、結合剤などの通常必要な物質を混合して、常法により造粒、整粒することによって得られるが、造粒物をそのまま用いるだけでなく、適当な滑沢剤、賦形剤、薬物の速放顆粒などを添加したものを、カプセルに詰めてカプセル剤にしたり、圧縮成形することで錠剤とすることもできる。

【0017】本発明の基剤を用いた時限放出型製剤では、薬剤層、外殻層を繰り返すことにより1回の服用で、定期的に数回の薬剤投与を行ったのと同様の効果を得ることも可能である。また、本発明の基剤を用いた徐放化製剤の外殻をさらに本発明の基剤で被覆すれば、特定の部位（大腸など）のみに薬物を徐々に投与することも可能である。なお、本発明の基剤を用いた製剤は製造方法、製造順序については特に制限はなく、一般に医薬品製造法として用いられる製造機器や手法を用いて製造することができる。

【0018】本発明の基剤を用いた製剤は、消炎剤、血管拡張剤、中枢神経系薬物、向精神剤、抗そう鬱剤、抗

ヒスタミン剤、緩下剤、鎮痛剤、ビタミン剤、制酸剤、高血圧防止剤、抗血小板凝集剤、解熱剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮痙剤、利尿剤、喘息防止薬、栄養添加物、抗ガン剤、ペプチド性薬剤、駆虫薬、抗生物質などの経口投与可能な薬物に使用可能である。

【0019】本発明の基剤を用いて製剤とするときは、その効果を損なわない範囲で、医薬品添加物として使用可能な他の基剤、賦形剤、滑沢剤、矯味剤、コーティング剤、糖衣剤、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）など）などの通常使用される成分が使用可能である。

【0020】また、製剤の崩壊性の調節、顆粒強度の向上、粉体流動性の改善など製造効率の改善のために、賦形剤、崩壊剤など一般に医薬品添加物として使用が可能なものを添加することができ、必要に応じて薬物放出を調節、薬物の苦味マスキング、光による分解防止などを目的として、腸溶性皮膜、フィルムコート、疎水性皮膜または糖衣層などを施すこともできる。

【0021】

【実施例】以下、実施例および試験例により、本発明を詳細に説明する。

【0022】実施例1：時限放出型製剤

カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）低粘度 150g、酸化マグネシウム軽質（協和化学） 150g、ニュートウ 200g、トウモロコシデンプン 50g、結晶セルロース 100g、軽質無水ケイ酸 30g、ヒドロキシプロピルセルロース 65gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後、ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニューレーターにより水を用いて造粒し、造粒物を乾燥後、スピードミルで粗砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加え外殻層構成物を得た。

【0023】テオフィリン 50mgを含有する6mm径錠剤（錠剤重量 85mg）を中心錠とし、上記で得られた外殻層構成物約280mgを9mm径普通面の杵で圧縮被覆し時限放出型錠剤を得た。

【0024】実施例2：時限放出型製剤

CMC-Na低粘度 200g、酸化マグネシウム軽質 200g、ニュートウ 16g、トウモロコシデンプン 20g、結晶セルロース 80g、軽質無水ケイ酸 24g、ヒドロキシプロピルセルロース 56gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後、ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニューレーターにより水を用いて造粒した。造粒物を乾燥後、スピードミルで粗砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウム 4gを加え外殻層構成物を得た。

【0025】テオフィリン 50mgを含有する6mm径錠剤（錠剤重量 85mg）を中心錠とし、上記で得られた外殻層構成物約280mgを9mm径普通面の杵

で圧縮被覆し時限放出型錠剤を得た。

【0026】対照例1

実施例1の「酸化マグネシウム軽質」に変えて「トウモロコシデンプン」を増量した処方（トウモロコシデンプン 200g）で実施例1と同様の方法で対照用錠剤を得た。

【0027】実施例3：時限放出型製剤

クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム 120g、酸化マグネシウム軽質 120g、ニュウトウ 100g、トウモロコシデンプン 100g、結晶セルロース 80g、軽質無水ケイ酸 24g、ヒドロキシプロピルセルロース 52gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後、ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターにより水を用いて造粒した。造粒物を乾燥後、スピードミルで粗砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加え外殻層構成物を得た。

【0028】テオフィリン 50mgを含有する6mm径錠剤（錠剤重量 85mg）を中心錠とし、上記で得られた外殻層構成物約280mgを9mm径普通面の杵で圧縮被覆し時限放出型錠剤を得た。

【0029】対照例2

実施例3の「酸化マグネシウム軽質」に変えて「ニュウトウ」および「トウモロコシデンプン」をそれぞれ60gずつ増加した処方（ニュウトウ 160g、トウモロコシデンプン 160g）で実施例3と同様にして対照用錠剤を得た。

【0030】実施例4：徐放化製剤

酸性薬物のイブプロフェン 200g、CMC-Na低粘度 150g、酸化マグネシウム軽質 150g、トウモロコシデンプン 50g、結晶セルロース 100g、軽質無水ケイ酸 30g、ヒドロキシプロピルセルロース 65gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後、ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターにより水を用いて造粒した。造粒物を乾燥後、スピードミルで粗砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い、150mgの粉体に対して1.0ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

【0031】対照例3

実施例4の「酸化マグネシウム軽質」を「炭酸水素ナトリウム」に変えた処方で実施例4と同様の方法で対照用錠剤を得た。

【0032】対照例4

実施例4の「酸化マグネシウム軽質」を「ニュウトウ」に変えた処方で実施例4と同様の方法で対照用錠剤を得た。

【0033】実施例5：徐放化製剤

酸性薬物のイブプロフェン 200g、クロスカルメロ

ースナトリウム 150g、酸化マグネシウム軽質 75g、炭酸水素ナトリウム 75g、トウモロコシデンプン 50g、結晶セルロース 100g、軽質無水ケイ酸 30gヒドロキシプロピルセルロース 65gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

【0034】対照例5

酸性薬物のイブプロフェン 160g、クロスカルメロースナトリウム 120g、ニュウトウ 60g、トウモロコシデンプン 100g、結晶セルロース 80g、軽質無水ケイ酸 24g、ヒドロキシプロピルセルロース 52gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後、ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターにより水を用いて造粒した。造粒物を乾燥後、スピードミルで粗砕、篩過し、ステアリン酸マグネシウム 4gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い、150mgの粉体に対して1.0ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

【0035】実施例6：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5g、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業） 150g、酸化マグネシウム軽質（協和化学） 150g、D-マンニトール 100g、トウモロコシデンプン 100g、結晶セルロース 100g、軽質無水ケイ酸 30g、ヒドロキシプロピルセルロース 65gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

【0036】実施例7：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5g、CMC-Na 150g、酸化マグネシウム軽質 150g、D-マンニトール 100g、トウモロコシデンプン 100g、結晶セルロース 100g、軽質無水ケイ酸 30g、ヒドロキシプロピルセルロース 65gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

【0037】実施例8：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5 g、CMC-Na 150 g、合成ヒドロタルサイト（協和化学工業） 150 g、D-マンニトール 100 g、トウモロコシデンプン 100 g、結晶セルロース 100 g、軽質無水ケイ酸 30 g、ヒドロキシプロピルセルロース 65 gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5 gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0 ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

#### 【0038】実施例9：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5 g、CMC-Na 150 g、水酸化マグネシウム 150 g、D-マンニトール 100 g、トウモロコシデンプン 100 g、結晶セルロース 100 g、軽質無水ケイ酸 30 g、ヒドロキシプロピルセルロース 65 gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5 gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0 ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

#### 【0039】実施例10：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5 g、CMC-Na 150 g、炭酸マグネシウム 150 g、D-マンニトール 100 g、トウモロコシデンプン 100 g、結晶セルロース 100 g、軽質無水ケイ酸 30 g、ヒドロキシプロピルセルロース 65 gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5 gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0 ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

#### 【0040】実施例11：徐放化製剤

塩基性薬物のメトクロプラミド 5 g、CMC-Na 150 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 150 g、D-マンニトール 100 g、トウモロコシデンプン 100 g、結晶セルロース 100 g、軽質無水ケイ酸 30 g、ヒドロキシプロピルセルロース 65 gをビニール袋で混合し、サンプルミルで粉碎した後再度ビニール袋で混合し合剤を得た。この合剤をバーチカルグラニュレーターで水を用いて造粒し、乾燥、スピードミルで篩過し、ステアリン酸マグネシウム 5 gを加えた後、コレクト12打錠機（菊水製作所）で、7mm径普通面の杵を用い1.0 ton/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮成形し錠剤を得た。

#### 【0041】対照例6

実施例6の「酸化マグネシウム軽質」に変えて「D-マンニトール」および「トウモロコシデンプン」を75 gずつ増量した処方（D-マンニトール 175 g、トウモロコシデンプン 175 g）で実施例6と同様にして対照用錠剤を得た。

#### 【0042】対照例7

実施例7の「酸化マグネシウム軽質」に変えて「D-マンニトール」および「トウモロコシデンプン」を75 gずつ増量した処方（D-マンニトール 175 g、トウモロコシデンプン 175 g）で実施例7と同様にして対照用錠剤を得た。

#### 【0043】試験例1

実施例1および対照例1の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH1.2の日局1液に浸漬し、適時試料を採取してテオフィリンの溶出量をHPLC法により測定）により、テオフィリンの溶出量を測定した。経時的な薬物溶出量の結果を図1に示した。

#### 【0044】試験例2

実施例2および対照例1の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH6.5の日局リン酸塩緩衝液を用い、適時試料を採取してテオフィリンの溶出量をHPLC法により測定）により、テオフィリンの溶出量を測定した。経時的な薬物溶出量の結果を図2に示した。

#### 試験例3

実施例3および対照例2の錠剤について、試験例2と同様の試験により、テオフィリンの溶出量を測定した。経時的な薬物溶出量の結果を図3に示した。

#### 【0045】試験例4

実施例4ならびに対照例3および4の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH1.2の日局1液を用い、適時試料を採取してイブプロフェンの溶出量をHPLC法により測定）により、イブプロフェンの溶出性を調べた。経時的な薬物溶出量の結果を図4に示した。

#### 【0046】試験例5

実施例5および対照例5の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH7.2の日局リン酸塩緩衝液を用い、適時試料を採取してイブプロフェンの溶出量をHPLC法により測定）により、イブプロフェンの溶出性を調べた。経時的な薬物溶出量の結果を図5に示した。

#### 【0047】試験例6

実施例6および対照例6の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH6.5の日局リン酸塩緩衝液を用い、適時試料を採取してメトクロプラミドの溶出量を測定）により、メトクロプラミドの溶出性を調べた。経時的な薬物溶出量の結果を図6に示した。

## 【0048】試験例7

実施例7～11および対照例7の錠剤について、第12改正日本薬局方溶出試験法第2法（試験液として、pH 6.5の日局リン酸塩緩衝液を用い、適時試料を採取してメトクロプラミドの溶出量をHPLC法により測定）により、メトクロプラミドの溶出性を調べた。経時的な薬物溶出量の結果を図7に示した。

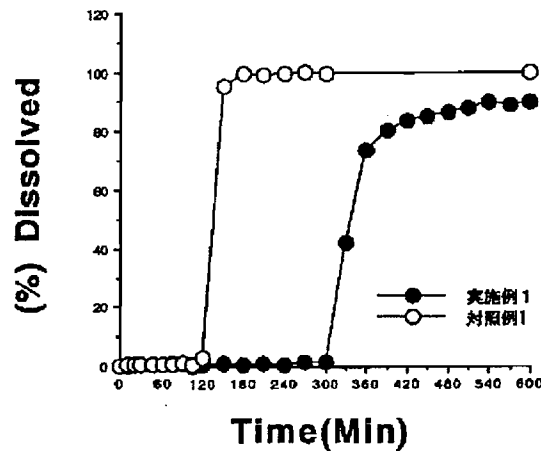
## 【0049】

【発明の効果】本発明により、製造が容易で、かつ、全く新しい発想の時限放出型製剤、徐放化製剤などが提供可能になった。

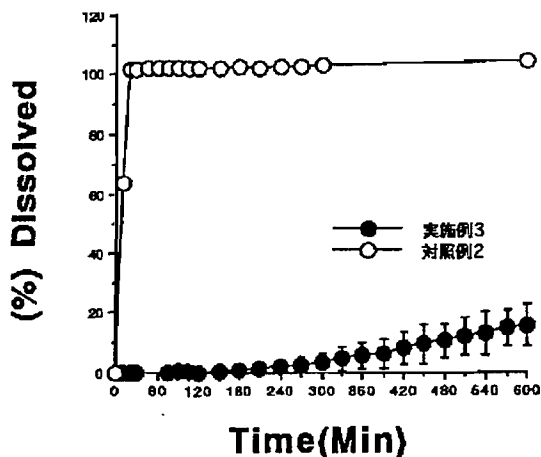
## 【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1および対照例1のpH 1.2でのテオフィリンの溶出量の経時変化を示した図である。 \*

【図1】



【図3】



\* 【図2】 実施例2および対照例1のpH 6.5でのテオフィリンの溶出量の経時変化を示した図である。

【図3】 実施例3および対照例2のpH 6.5でのテオフィリンの溶出量の経時変化を示した図である。

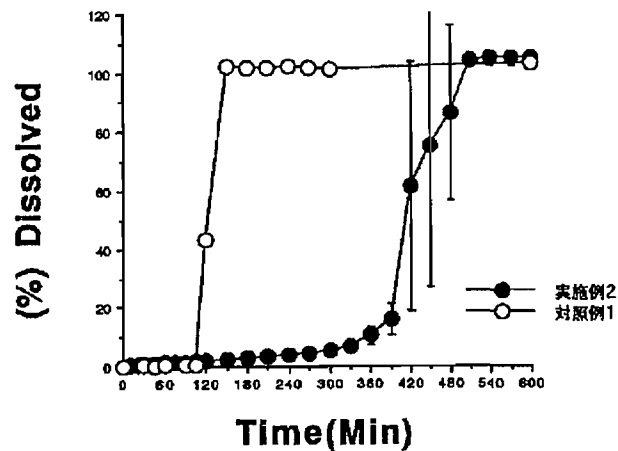
【図4】 実施例4、対照例3および対照例4のpH 1.2でのイブプロフェンの溶出量の経時変化を示した図である。

【図5】 実施例5および対照例5のpH 7.2でのイブプロフェンの溶出量の経時変化である。

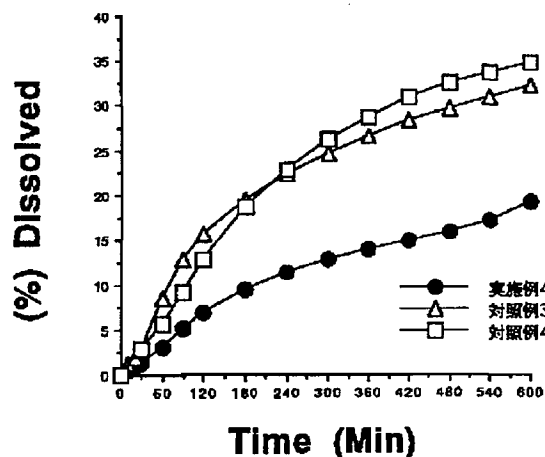
【図6】 実施例6と対照例6のpH 6.5でのメトクロプラミドの溶出量の経時変化を示した図である。

【図7】 実施例7～11および対照例7のpH 6.5でのメトクロプラミドの溶出量の経時変化を示した図である。

【図2】

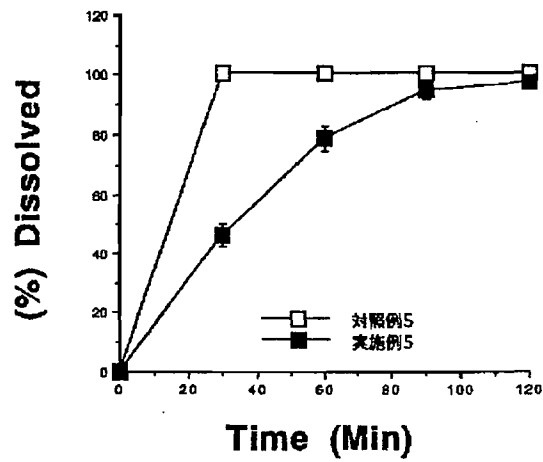


【図4】

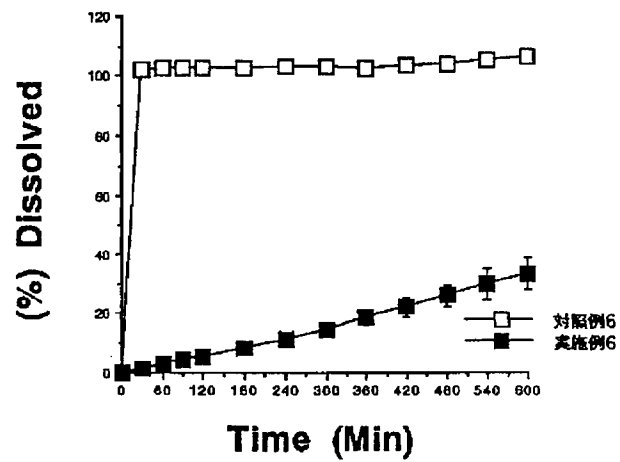




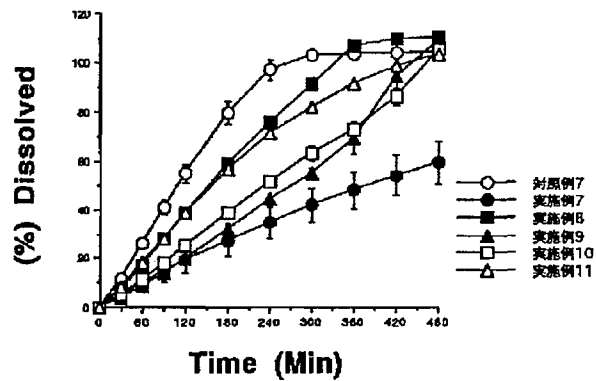
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 47/36  
47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 47/36  
47/38

技術表示箇所

D  
D  
C